

論文内容要旨

Safety and efficacy of dual therapy with daclatasvir and asunaprevir for older patients with chronic hepatitis C

(高齢者 C 型慢性肝炎患者に対するダクラタスビル＋アスナプレビル併用療法の安全性と有効性)

Journal of Gastroenterology 52(4); 504-511, 2017

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田妻 進 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

盛生 玲央奈

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

1991年にC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療が認可されて以来、C型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗ウイルス療法の成績は次第に向上してきた。難治性の genotype 1b 型に対しても、プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルあるいはシメプレビルを Peg-IFN およびリバビリンと併用することにより、ウイルス排除率である sustained virological response rate (SVR 率)は 70-80%に向上した。さらに 2014 年からは IFN を使用しない経口薬のみによる治療であるダクラタスビルとアスナプレビルの併用療法が開始され、75 歳以下を対象としたダクラタスビル+アスナプレビルの療法の国内第 3 相試験では 85%の SVR 率が得られた。しかし、75 歳以上の高齢者に対する有効性および安全性、あるいは薬剤耐性変異を有する患者に対する治療効果は不明である。そこで、今回ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の高齢者に対する有効性・安全性・薬剤耐性と治療効果についての検討を行った。

広島大学および関連病院においてダクラタスビル+アスナプレビル併用療法をおこなった Genotype 1b 型の C 型慢性肝炎 309 例に対する調査を行った。75 歳未満を若年者、75 歳以上を高齢者と定義し、それぞれの患者数は 170 例、139 例であった。治療はダクルインザ錠 60 mg 1 日 1 回、スンベプラ cap 100 mg 1 日 2 回を 24 週間内服である。治療終了時、血中 HCV RNA が陰性のものを end of treatment responder (ETR)、治療終了 24 週後に血中 HCV RNA が陰性のものは、HCV の排除、SVR と定義した。治療前に Invader 法にて薬剤耐性変異の有無および耐性の割合を測定した。

ETR 率は若年者で 94.1%、高齢者で 98.6%、SVR 率は若年者では 92.4%、高齢者では 97.1%であった。ダクラタスビル・アスナプレビル療法は高い有効性を示しており、75 歳以上の高齢者においても、若年者とはほぼ同程度の有効性が得られた。有害事象の発生率は若年者・高齢者の間に有意差を認めなかった。変異の割合が Invader 法で検出されない、1%の以下の患者では、若年者で 95.4%、高齢者で 98.9%の SVR が得られた。また、変異を有する患者においても、その割合が 1-25%と比較的少ない症例では、若年者、高齢者ともすべての症例で SVR が得られた。一方、変異の割合が 25%以上と多い症例では、その他の群と比較して有効性が若干低下していたが、それでも若年者で 71%、高齢者では 92%の SVR 率が得られ、高齢者は若年者と同程度あるいはそれ以上の有効性が得られていた。このように、治療前に NS5A-L31/Y93 変異を有していても、その割合が低い患者集団では、高い SVR 率が期待できた。SVR に寄与する因子として、単変量解析では身長 ($p=0.025$)、シメプレビル治療歴の有無 ($p<0.001$)、Total-cholesterol ($p=0.031$) が検出された。多変量解析でシメプレビル治療歴の有無が抽出された。(オッズ比: 56.6、 $p<0.001$) アスナプレビルの耐性プロファイルはシメプレビルと同様であり、シメプレビルによる治療で非 SVR となった患者では、プロテアーゼ阻害薬耐性変異を獲得し、これがアスナプレビルの有効性を低下させたと考えられた。

本論文は従来のインターフェロン治療では治癒困難と考えられた高齢者に対するダクラタスビル+アスナプレビル療法の有効性および安全性が若年者と同等であることを明らかにし、高齢者に対する治療の道を開いた点で高く評価される。